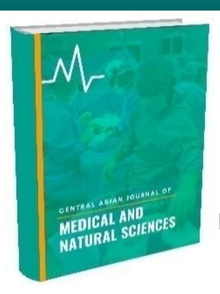
CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES



Volume: 03 Issue: 02 | Mar-Apr 2022 ISSN: 2660-4159

http://cajmns.centralasianstudies.org

Состояние Системы Гемостаза И Интерлейкинов У Детей С Острой Пневмонией Проживающих В Экологически Неблагоприятной Зоне Республики Узбекистан

1. У. У. Юсупова
2. С.О. Матмуратова

Received 25th Jan 2022,
Accepted 10th Feb 2022,
Online 9th Mar 2022

[1] Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан

[2] Ургенчский филиал Ташкентскоймедицинскойакадемии г. Ургенч

Резюме: Природа и общество представляют единую динамическую систему и изменения в биосфере не могут не затрагивать биологической природы человека.Негативные факторы антропогенного действия не только становятся пагубными для экологических систем, но и представляют значительную опасность для жизни и здоровья населения. В регионе Аральского кризиса экстремальная экологическая ситуация обусловлена массивным химическим загрязнением территории на протяжении ряда десятилетий высокими дозами пестицидов, гербицидов, сбросом промышленных отходов в реки, питающих Аральское море. В результате высыхания Аральского моря произошли аридизация территории, изменение климата и засоление почвы, нарушение водоснабжения населения [4].

Острая внебольничная пневмония (ОВП) у детей остается одним из наиболее тяжелых заболеваний, приводящим к высокой летальности (до 16% и более) среди пациентов в возрасте до 5 лет [3]. Механизмы развития ОВП весьма сложны и до конца не раскрыты, вместе с тем, известно, что инфекционные агенты, поражая дыхательные пути приводят к сдвигам в иммунной и коагуляционной системах организма [2].

Ключевые слова: Пневмония, цитокиновый статус, дети, гемостаз, экология.

Острый воспалительный процесс в легких приводит к нарушению их метаболической функции, что проявляется в утрате способности легких регулировать баланс протеаз-антипротеаз системы гемостаза [1].

По мнению ряда авторов, у детей с различными формами острой бронхолегочной патологии нарушение баланса протеаз-антипротеаз системы гемостаза крови зависит от тяжести

патологического процесса в легких, проявляющееся в активации прокоагулянтного и недостаточности антикоагулянтного звеньев свертывания крови [5]. Однако степень и характер выявленных изменений показателей гемостаза у детей с пневмониями свидетельствуют о наличии текущего внутрисосудистого свёртывания крови [6.], выраженность которой прямо зависит от тяжести патологического процесса в легких [7.].

Посредством иммунных и тромбогеморрагических осложнений возникающие нарушения являются частой причиной смертельного исхода пациентов с ОВП.Однако, неоднозначность результатов существующих исследований требует необходимость проведения дополнительных изысканий в этом направлении, что и определило в качестве задач нашей работы изучить особенности статуса коагуляции крови и сывороточных интерлейкинов у детей с острой внебольничной пневмонией в зависимости от воздействия экологически неблагоприятных зон нашей республике на примере Хорезмской области иг. Ташкента с учетом тяжести течения ОВП.

Цель исследования: Изучение воздействия факторов неблагоприятной экологической среды на течение острой пневмонии у детей младшего детского возраста, на систему гемостаза и цитокиновый статус.

Материалы и методы исследования: были данные, полученные при комплексном обследовании 110 детей, больных внебольничной пневмонией госпитализированные в пульмонологическое отделение в возрасте от 1летдо 3 лет, из них 65 детей, постоянно проживающих регионе Аральского моря (на территории Хорезмской области) и 45 детей с внебольничной пневмонией (группа сравнения), проживающих в г. Ташкенте и40 детей контроля, группа здорового. Системы гемостаза включало определение протромбинового времени (ПТ), концентрацию фибриногена (FIB), активность частичное тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ) на аппарате (HUMAN CLOT DUO plus), количество тромбоцитов с помощью анализатора -«Couiter MD», свертываемость крови по Фонио.

Результаты исследования: В данном разделе нашей работы представлены результаты исследования системы гемостаза среди здоровых детей и детей с ОВП, проживающих в Хорезмской области и г. Ташкенте. Сравнительный анализ показателей коагуляционной системы среди детей с ОВП позволил выявить ряд отклонений по отношению к таковым среди здоровых детей, которые отличались сдвигами как в сторону повышения, так и снижения коагуляционной активности крови. В этой связи, с учетом разнонаправленных изменений мы выделили пациентов с гиперкоагуляцией и гипокоагуляцией.

Анализируя показатели системы гемостаза среди детей ОВП с гиперкоагуляцией визуализировался факт повышения количества тромбоцитов в 1,5 раза (418,1±4,7 x 10^9/л против 284,8±15,52 x 10^9/л в контроле) (смотрите Таблицу 3.1).

Таблица 3.1.Средние величины показателей гемостаза у детей с острыми внебольничными пневмониями с гиперкоагуляцией в Хорезмской области, (M±m)

Показатель	Группа здорового контроля, n=40	Дети с ОВП основной группы, n=65	Достоверность, P
Количество тромбоцитов, (x10^9/л)	284,8±15,52	418,1±4,7	
ВСК, сек	303,1±3,2	134,8±3,8	
ДК, сек	106,1±1,22	91,2±1,03	
АПТВ, сек	32,4±1,6	24,3±1,1	

ПТВ, сек	13,4±1,16	10,2±0,7	
ПТИ, %	91,03±1,2	132,5±2,03	
МНО, ед.	0,99±0,04	0,78±0,02	
ТВ, сек	26,2±1,18	14,6±1,2	
Фибриноген (г/л)	3,43±0,25	5,8±0,21	
РФМК, г/л	2,92±0,06	9,56±0,3	
D-димер, мкг/мл	0,21±0,05	0,98±0,2	

Примечание: *P(<0.05) – статистически достоверное различие и P(>0.05)– статистически недостоверное различие показателей по сравнению с группой контроля.*

Другим базовым показателем характеризующий общее состояние процесса формирования тромба в крови было ВСК, которое в 2,26 раз статистически достоверно оказалось укороченным в основной группе с 303,1±3,2 сек до 134,8±3,8 сек р<0,05), что свидетельствовало о повышении общей коагуляционной активности крови среди больных.

В отношении показателя ДК, характеризующего состояние активности тромбоцитов обнаружено хотя и статистически незначимое, но все же некоторое его укорочение с 106,1±1,22 сек в контроле до 91,2±1,03 сек среди пациентов с ОВП.

Повышенная коагуляции регистрировалась как по внутреннему пути, так и по внешнему пути свертывания крови. В частности, внутренний путь активации проявлялся укорочением медианы значения АПТВ с 32,4±1,6 сек (у здоровых) до 24,3±1,1 сек среди больных ОВП. Тогда как активацию по внешнему пути характеризовали показатели ПТВ, в отношении которого имело место укорочения его средних значений до 10,2±0,7 сек, увеличение ПТИ до 132,5±2,03% и снижение МНО до 0,78±0,02 ед.

Анализ медианы уровня ТВ показал, что среди больных он укорачивался до 14,6±1,2 сек при его медиане среди здоровых - 26,2±1,18 сек. Укорочение данного показателя свидетельствует о повышении коагуляции крови, а именно процесса образования фибрина из фибриногена, что естественно ассоциировалось с повышением среднего уровня фибриногена в 1,5 раза (5,8±0,21 г/л против 3,43±0,25 г/л в контроле).

Нарушения описанных показателей системы гемостаза сопровождались изменениями и системе фибринолиза, что доказывало весьма выраженное, высоко достоверное повышение одного из продуктов деградации фибрина – РФМК в 3,27 раз (2,92±0,06 г/л против 9,56±0,3 г/л) и D-димера 4,6 раз (0,98±0,2 мкг/мл против 0,21±0,05 мкг/мл в контроле), являющегося белковыми фрагментами, образующиеся при лизисе (фибринолиз) кровяного сгустка. Столь высокое увеличение уровня РФМК и D-димера у пациентов с ОВП свидетельствует о выраженной гиперкоагуляции. По литературным данным наличие повышения коагуляции свидетельствует о высоком риске тромбообразования (фазы гиперкоагуляции ДВС-крови), приводящие к реологическим нарушениям в первую очередь в сосудах микроциркуляторного русла

Далее нами проведена сравнительная оценка состояния показателей системы гемостаза среди здоровых детей и больных с ОВП, проживающих в г. Ташкенте, значения которых представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. Средние величины показателей гемостаза у детей с внебольничными пневмониями с гиперкоагуляцией в г. Ташкенте, (M±m)

Показатель	Группа здорового контроля, n=40	Дети с ОВП группы сравнения, n=45	Достоверность, Р
Количество	281,3±11,3	382,1±4,7	

тромбоцитов, (х10^9/л)			
ВСК, сек	308,9±3,2	156,2±3,2	
ДК, сек	108,0±1,81	94,8±1,1	
АПТВ, сек	33,9±1,8	27,6±1,2	
ПТВ, сек	13,8±1,2	11,8±0,52	
ПТИ, %	90,93±1,15	128,2±1,2	
МНО, ед.	1,02±0,03	0,8±0,06	
ТВ, сек	27,8±1,1	17,2±1,21	
Фибриноген, (г/л)	3,38±0,21	5,2±0,18	
РФМК, г/л	2,81±0,05	9,34±0,2	
D-димер, мкг/мл	0,2±0,05	0,89±0,18	

Примечание: *P(<0.05) – статистически достоверное различие и P(>0.05)– статистически недостоверное различие показателей по сравнению с группой контроля.*

В данной исследованной группе детей с ОВП количество тромбоцитов также оказалось повышенным (382,1±4,7 х 10^9/л), но их медиана была несколько ниже, чем в группе детей с ОВП, проживающих в Хорезмской области (418,1±4,7 х 10^9/л), почти при равных их значениях среди здоровых детей (281,3±11,3 х 10^9/л и 284,8±15,52 х 10^9/л, соответственно) (смотрите Рисунок 3.1).

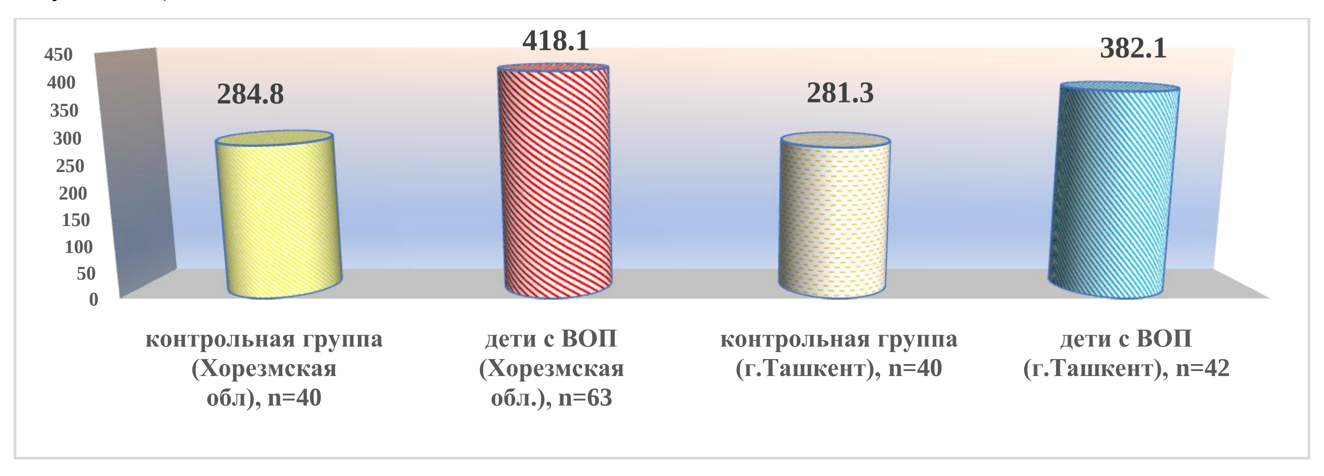


Рис.3.1. Сравнительный анализ средних значений количества тромбоцитов среди обследованных групп здоровых детей и пациентов с внебольничной острой пневмонией в зависимости от места проживания

Медиана ВСК и ДК также оказались укороченными по сравнению с контрольной группой: ВСК в 2,25 раза статистически достоверно оказалось короче среди детей с ОВП (308,9±3,2 сек до 156,2±3,2 сек p<0,05), а ДК имел тенденцию к снижению до 94,8±1,1 сек. Полученные результаты также показывают общую активацию свертывающей системы крови среди детей с ВОП, проживающих в г. Ташкенте. Между тем, эти изменения оказались несколько менее выряженными чем среди детей с ВОП Хорезмской области (смотрите Рисунок 3.2).



Рис.3.2. Сравнительный анализ средних значений ВСК и ДК среди обследованных групп здоровых детей и пациентов с внебольничной острой пневмонией в зависимости от места проживания

Анализ средних значений АПТВ среди больных позволил установить его укорочение по сравнению с контролем до 27,6±1,2 сек. В то же время медиана ПТВ укорачивалась до 11,8±0,52 сек, ПТИ увеличивалось до 128,2±1,2 %, МНО до 0,84±0,06 ед. при их средних уровнях в контроле равных 13,8±1,2 сек, 90,93±1,15 % и 1,02±0,03 ед. В то же время, сравнительная оценка средних величин этих показателей показала наличие различий среди таковых у детей с ВОП Хорезмской области, отличавшиеся максимально выраженными сдвигами (смотрите Рисунок 3.3).

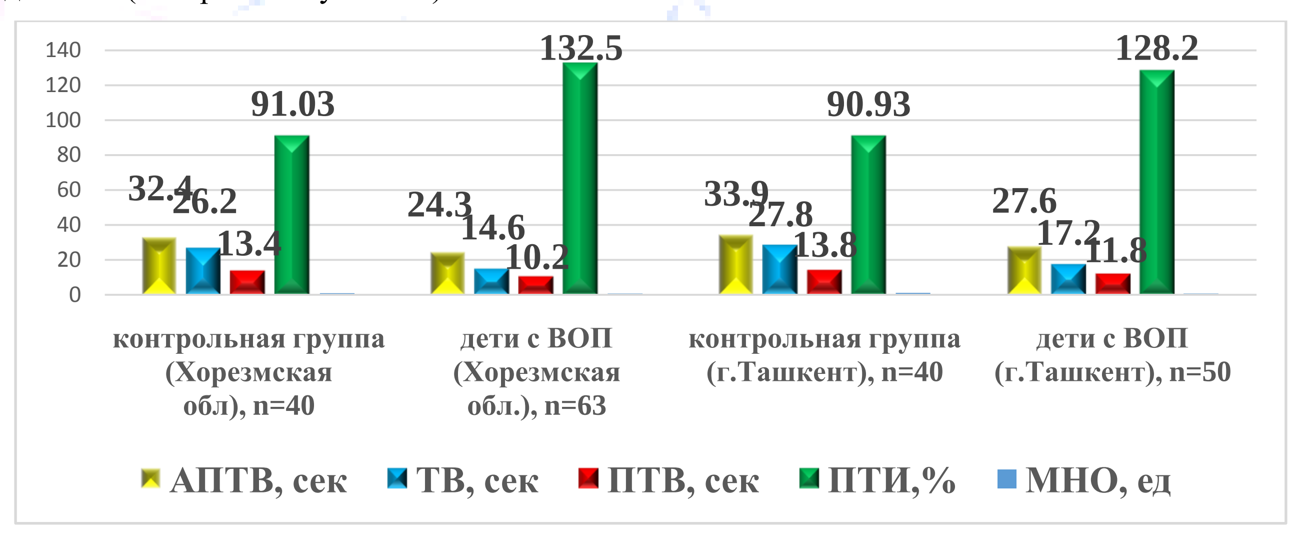


Рис.3.3. Сравнительный анализ средних значений показателей внешнего и внутреннего пути свертывания среди обследованных групп здоровых детей и пациентов с внебольничной острой пневмонией в зависимости от места проживания

В отношении показателей фибриногена и фибринолиза - продуктов деградации фибрина РФМК и D-димера обнаружен факт их увеличения: для фибриногена до 5,2±0,18 г/л при контрольных значениях равных 3,38±0,21 г/л; для РФМК с 2,81±0,05 г/л до 9,34±0,2 г/л и для D – димера до 0,89±0,18 мкг/мл при значениях в контроле - 0,2±0,05 мкг/мл, что является прямым доказательством нарушений в фибринолитической системе сформировавшихся в условиях гиперкоагуляции.

В то же время, важно отметить, что эти показатели, аналогично предыдущим, среди больных г. Ташкента оказались ниже в 1,2; 1,02 и 1,1 раза по сравнению с таковыми среди детей с ОВП в Хорезмской области (смотрите Рисунок 3.4).

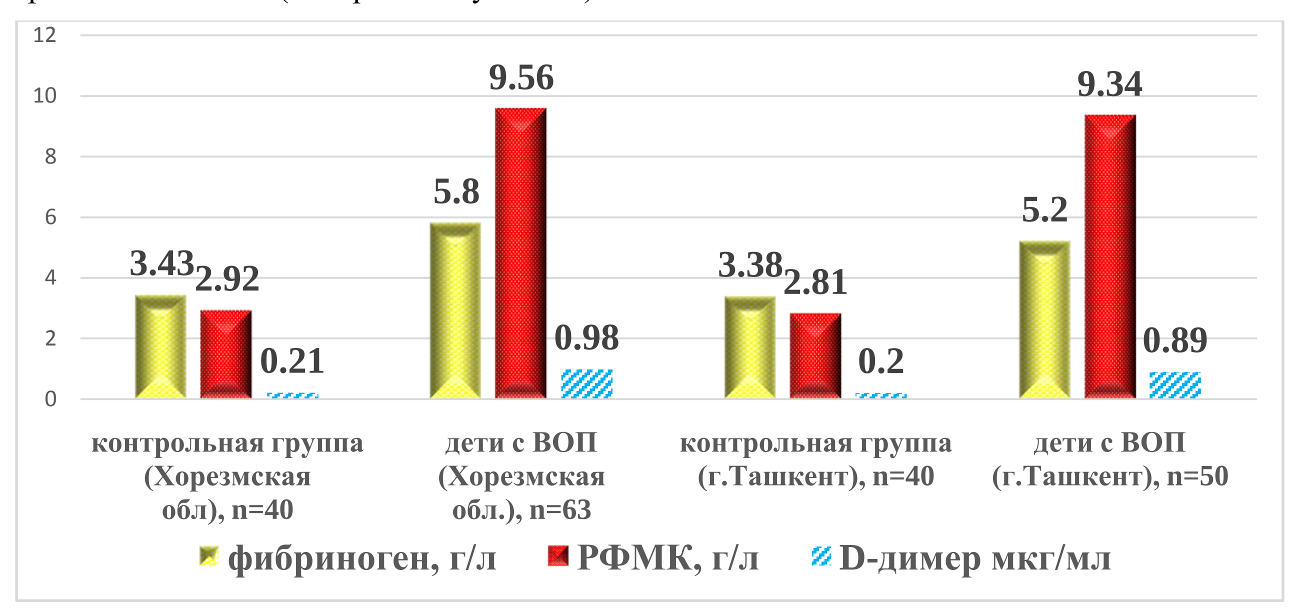


Рис.3.4. Сравнительный анализ средних значений фибриногена, РФМК и D-димера среди обследованных групп здоровых детей и пациентов с внебольничной острой пневмонией в зависимости от места проживания

Таким образом, проанализированные результаты гемостазиологических исследований свидетельствуют о повышении активности коагуляционной и фибринолитической систем, т.е. о гиперкоагуляции у детей с ВОП, отличающуюся максимальной выраженностью среди больных Хорезмской области.

Важную роль в регуляции функционирования адаптивного и гуморального иммунитета принадлежит другому цитокину с провоспалительной активностью -ИЛ-4 [13].Подтверждением этих сообщений послужило достоверное повышение его концентрации в сыворотке крови у детей с ОВП, особенно у детей основной группы (20,3±1,3 пг/мл), где показатель увеличивался 4,31 раза (P<0,001) по отношению к контрольной группе (4,71±0,12 пг/мл) и почти в 2,0 раза (P<0,05) по сравнению с группой сравнения (9,3±2,4 пг/мл) (смотрите Рисунок 3.13).

Другим, не менее важным медиатором острой фазы воспаления представлен ИЛ-6

[12], сывороточный уровень которого в нашем исследовании был выраженно высоким у детей с пневмонией в обеих группах детей (P<0,001). По сравнению с контрольной группой, у детей с ОВП из Хорезмской области данный цитокин статистически достоверно повышался в 5,56 раза (37,5±6,7 пг/мл), а у детей г. Ташкента в 2,2 раза (14,8±2,3 пг/мл). При этом, различие между группами детей в отношении концентрации данного цитокина составило 2,5 (P<0,001) с максимальным его уровнем в основной группе (смотрите Рисунок 3.13).

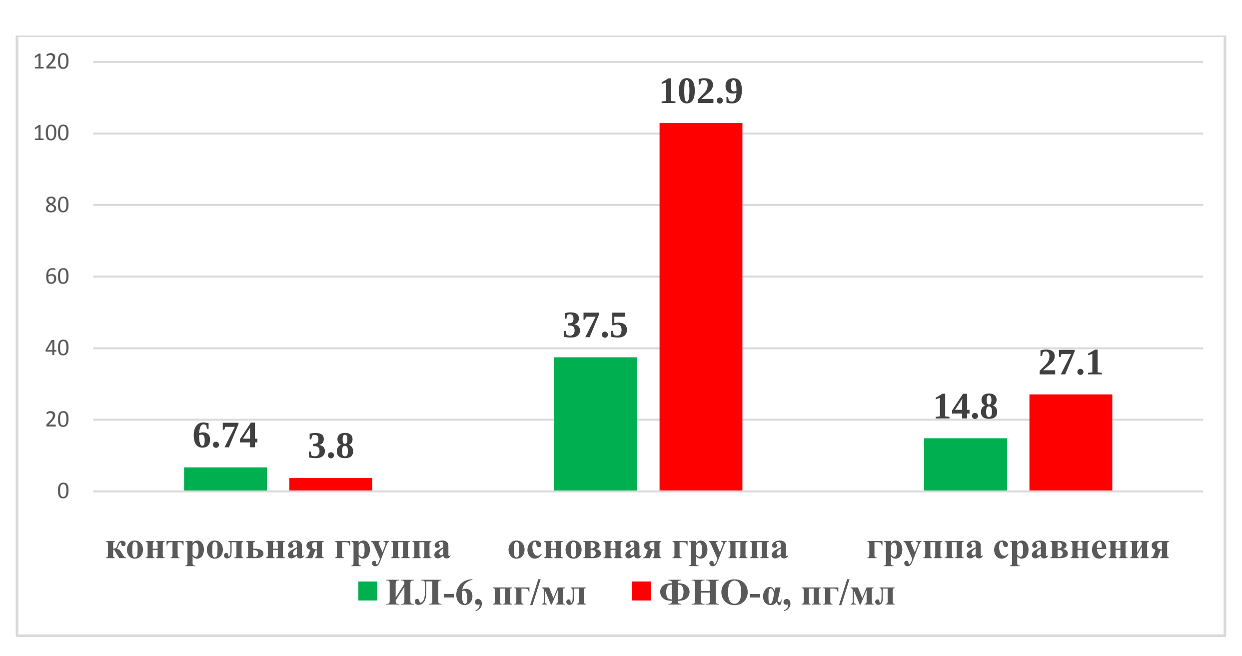


Рис.3.13. Сравнительный анализ средних значений ИЛ-6 и ФНО-α среди обследованных групп детей с ОВП в зависимости от региона проживания

Помимо вышеприведенных цитокинов провоспалительного действия в запуске иммунных реакций организма важное участие принимает ФНО-α, обладающий инициирующим действием воспалительных процессов в организме [11]. ФНО-α в крови у здорового ребенка определяется в низких концентрациях от 0 до 8 пг/мл и действует как гормон, оказывающий пирогенный эффект [10].Показатели ФНО-α в сыворотке крови у детей с ОВП достоверно повышались по отношению к контрольной группе (P<0,001). У детей основной группы данный показатель имел высоко достоверные значения превышающие уровень аналогичного показателя в контроле в 27,1 раза (102,9±10,6 пг/мл, P<0,001), а в группе сравнения в 7,1 раза (27,1±2,4 пг/мл, P<0,001). Сравнивая уровни ФНО-α между группами детей с ОВП установлено различие в 3,8 раза (3,8±0,9 пг/мл, P<0,001) с преобладанием в основной группе (102,9±10,6 пг/мл против 27,1±2,4 пг/мл, P<0,001) (смотрите Рисунок 3.13).

Приведенные результаты подтверждают основные положения адаптационно-регуляторной теории, в соответствие с которой на первых этапах влияния неблагоприятного фактора наступает фаза устойчивой гиперфункции (компенсации) [9], а затем, по мере истощения адаптационных механизмов - фаза декомпенсации [8]. С этой точки зрения объясняются полученные нами данные, и они могут быть подтверждением выводов о негативном влиянии воспалительного процесса в бронхолегочной системе на цитокиновый статус больных детей, особенно проживающих в неблагоприятной экологической обстановке.

Далее нами проведена сравнительная оценка изменений в уровне исследованных цитокинов у детей ОВП с наиболее тяжелым осложненным течением ВОП из Хорезмской области и г. Ташкента. Исследование показало, что среди этой категории детей средняя концентрация ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α превышала таковые среди пациентов с неосложненным течением из Хорезмской области в 1,42 (41,2±2,8 пг/мл против 29,1±3,2 пг/мл); 1,7 (29,7±1,41 пг/мл против 17,8±1,21 пг/мл);1,54 (48,1±1,73 пг/мл против 31,2±3,8пг/мл) и 1,4 раза (128,2±4,6 пг/мл против 94,3±4,2 пг/мл) соответственно, а из г. Ташкента в 1,5 (30,3±2,1 пг/мл против 20,2±1,4 пг/мл); в 1,96 (14,2±1,2 пг/мл против 7,22±1,3 пг/мл); в 1,97 (22,3±1,42 пг/мл против 11,3±1,5 пг/мл) и 2,27 раза (49,5±2,5 пг/мл против 21,8±1,8 пг/мл); соответственно (смотрите Рисунок 3.14 А).

Между тем, выраженность изменений в уровне исследованных показателей отличалась в зависимости от места проживания. Так, среди детей Хорезмской области средние концентрации ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α превысили таковые у детей из г. Ташкента в 1,4 (41,2±2,8 пг/мл против 30,3±2,1 пг/мл); 2,09 (29,7±1,41 пг/мл против 14,2±1,2 пг/мл); 2, 16 (48,1±1,73 пг/мл против 22,3±1,42 пг/мл) и 2,6 раз (128,2±4,6 пг/мл против 49,5±2,5 пг/мл) (смотрите Рисунок 3.14 В).

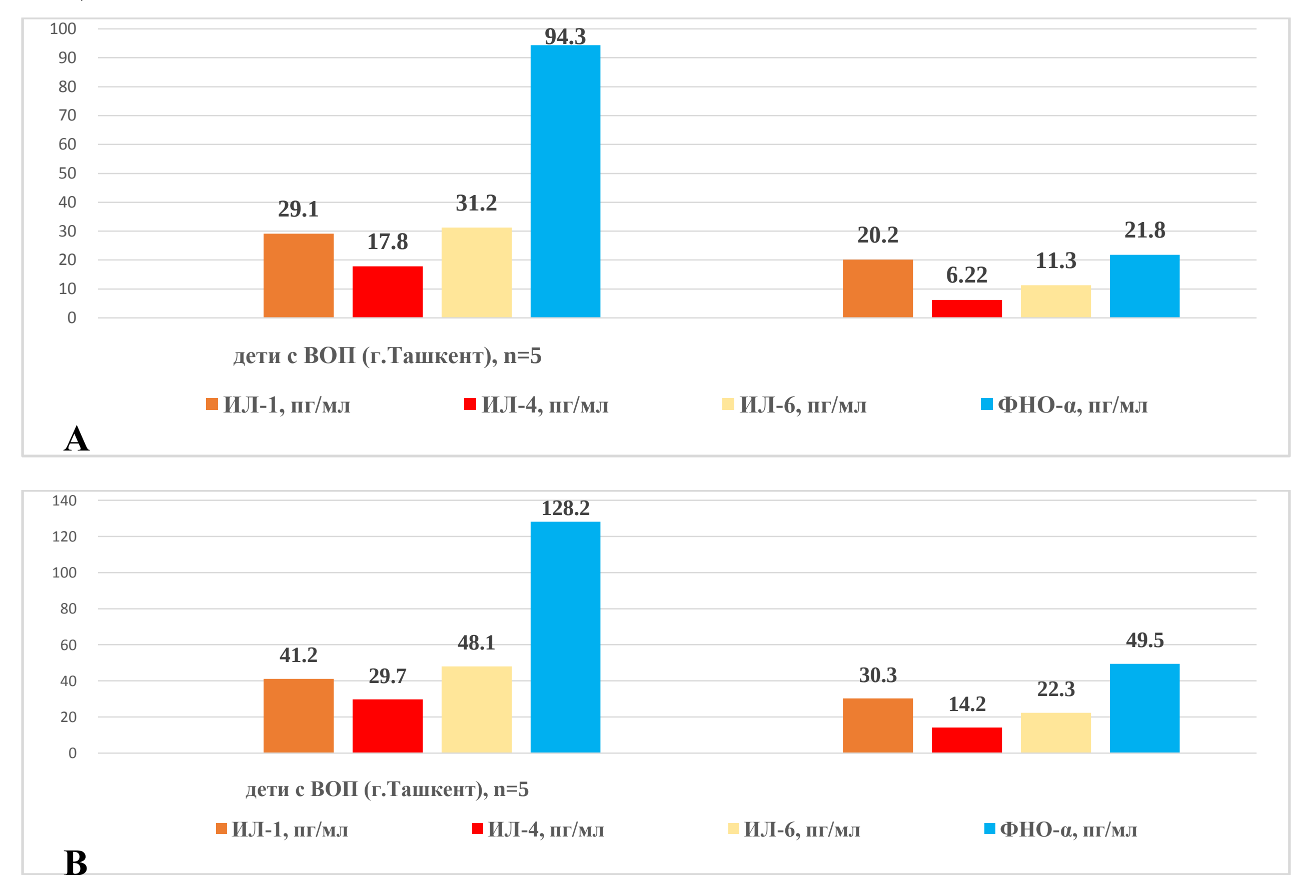


Рис.3.11. Сравнительный анализ средних значений показателей гемостаза среди обследованных групп детей с осложненным течением ОВП с гиперкоагуляцией в зависимости от региона проживания

Таким образом, повышение содержания цитокинов, активацию цитокиновой системы следует рассматривать как показатель активности, прогрессирования тяжести течения ОВП у детей из Хорезмского региона. Гиперпродукция противовоспалительных цитокинов свидетельствует о серьезных нарушениях в работе всех звеньев иммунной системы, угнетении неспецифической защиты и специфического иммунитета, негативно сказывающихся на течении основного заболевания, на выраженность которых влияет неблагоприятная экологическая обстановка.

Выводы:

1.У детей с внебольничной пневмонией отмечается гемостазиологический и патоиммуннологический дисбаланс, выраженность которого зависит от проживания в неблагоприятной экологической обстановке. Глубокие расстройства в системе коагуляции крови во взаимосвязи с цитокиновой активацией усугубляют течение пневмонии у детей посредством нарушений в системе микроциркуляции, приводящие к полиорганным дисфункциям и развитию ДВС-крови.

2.Экологически неблагоприятная среда оказывает негативное влияние на состояние показателей гемостаза и цитокинов приводя к развитию более глубоких нарушений, характеризующиеся в системе гемостаза более частым переходом гиперкоагуляции в гипокоагуляции (ДВС-крови) (17,1% против 10,0%) ивыраженным дисбалансом цитокинового статуса у детей с внебольничной пневмонией, в виде максимального повышения уровней ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α, что ассоциируется с развитием геморрагического синдрома у детей с ОВП, и, служит дополнительным критерием оценки прогнозирования данного осложнения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. [Брусенцова Т.С., Смирнов А.К., Полухин Д.Г. Опыт лечения острых гнойных деструктивных пневмоний у детей с учетом нарушений гемостаза // Педиатрия Алтая на рубеже тысячелетии: Матер. науч.-практ. Всерос. конф. с междунар. участием, посв. 45-летию педиатрич. ф-та Алт. гос. мед. ун-та (19-20 мая 2011). - Барнаул, 2011. - С. 38-41.].
2. [Li, T., Yu, H., Hou, W., Li, Z., Han, C., & Wang, L. (2017). Evaluation of variation in coagulation among children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia: a case–control study. Journal of International Medical Research, 45(6), 2110–2118. doi:10.1177/0300060517709613].
3. [Ge YL, Liu CH, Wang N, et al. Elevated Plasma D-Dimer in Adult Community-Acquired Pneumonia Patients is Associated with an Increased Inflammatory Reaction and Lower Survival. Clin Lab. 2019;65(1)..].
4. Абдуллаев Р.Б., Дусчанов Ш.Б., Маткаримова Д.С., Му-саев М.Р., Хамидова Г.С., Абдуллаев И.Р. Аральский кризис: проблемы экологической культуры и здоровья. — Ургенч, 2012. — 116 с.
5. Jin X, Zhu Y, Zhang Y, et al. Assessment of levels of D-dimer and interferon-γ in pediatric patients with Mycoplasma pneumoniae pneumonia and its clinical implication. Exp Ther Med. 2018;16(6):5025–30.
6. Huang, X., Li, D., Liu, F. et al. Clinical significance of D-dimer levels in refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia. BMC Infect Dis 21, 14 (2021). https://doi.org/10.1186/s12879-020-05700-5.
7. Дорохов Н.А. Диагностические возможности определения D-димеров с растворимых фибрин-мономерных комплексов в педиатрической практике // Вестник РГМУ - 2012. - Специальный вып. 1. -С. 421.
8. Bacci, M. R., Leme, R. C. P., Zing, N. P. C., Murad, N., Adami, F., Hinnig, P. F., … Fonseca, F. L. A. (2015). IL-6 and TNF-α serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 48(5), 427–432. doi:10.1590/1414-431x20144402
9. Haugen, J., Chandyo, R. K., Brokstad, K. A., Mathisen, M., Ulak, M., Basnet, S., … Strand, T. A. (2015). Cytokine Concentrations in Plasma from Children with Severe and Non-Severe Community Acquired Pneumonia. PLOS ONE, 10(9), e0138978. doi:10.1371/journal.pone.0138978

10. El Gendy, F.M., El-Mekkawy, M.S., El-Naidany, S.S. et al. The role of Tumor necrosis factor alpha −308 G>A promoter polymorphism in pediatric community acquired pneumonia. Egypt Pediatric Association Gaz 68, 5 (2020). https://doi.org/10.1186/s43054-020-0019-1
11. Feng, B., Mao, Z., Pang, K., Zhang, S., & Li, L. (2015). Association of tumor necrosis factor α −308G/A and interleukin-6 −174G/C gene polymorphism with pneumonia-induced sepsis. Journal of Critical Care, 30(5), 920–923. doi:10.1016/j.jcrc.2015.04.123
12. Wang, Y., Zhang, Y., Lu, W., & Wang, L. (2018). Serum Tumor Necrosis Factor-α and Interferon-γ Levels in Pediatric Mycoplasma pneumoniae Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Canadian Respiratory Journal, 2018, 1–6. doi:10.1155/2018/8354892
13. J. Sun, Y. Cheng, H. Cai et al., "Significance of detecting interleukin-4 and interferon-γ in sputum induction of children with mycoplasma pneumoniae pneumonia," Journal of Clinical Medicine.

